



PCT/EP200 4 / 0 1 0 1 3 4

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 19,00
Schriftengebühr € 78,00

REC'D	18 OCT 2004
WIPO	PCT

Aktenzeichen **A 2029/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma SANDOZ GmbH
in A-6250 Kundl/Tirol, Biochemiestraße 10
(Tirol),**

am **17. Dezember 2003** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

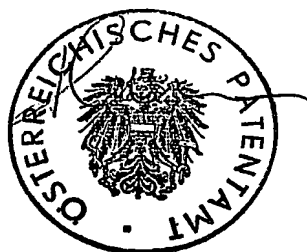
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 16. Juli 2004

Der Präsident:

i. A.



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



HRNCIR
Fachoberinspektor

A20 29 / 200 3

(51) IPC:

Untext

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber (bzw. -inhaber):
SANDOZ GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl / Tirol

(54) Titel der Anmeldung:
Organische Verbindungen

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von **GM** /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): **A** /

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

2003-12-17, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

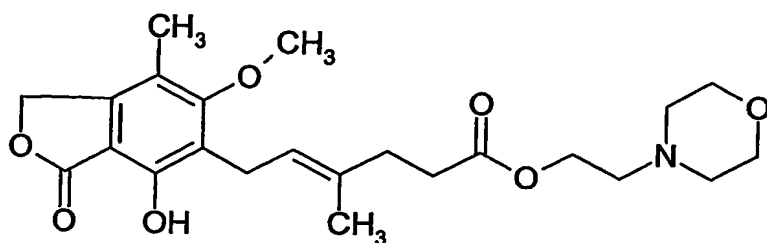
Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Organische Verbindungen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil der Formel I



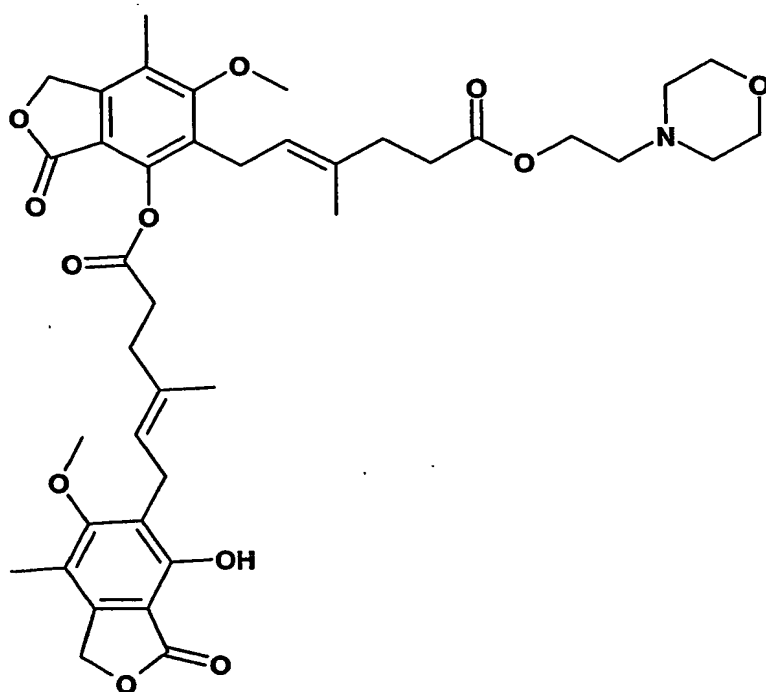
I

- 10 Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester, oder (4E)-6-(1,3-Dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexensäure-2-(4-morpholinyl)-ethylester nach Merck Index/13th Edition/Monograph number 6352), findet aufgrund seiner immunsuppressiven, entzündungshemmenden, antiviralen und Anti-Tumor-Wirkung Anwendung als aktiver Bestandteil von pharmazeutischen Präparaten, z.B. in der
- 15 Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen, in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Psoriasis, entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Arthritis sowie von viralen Erkrankungen und Tumoren.

Die Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil aus dem Fermentationsprodukt

- 20 Mycophenolsäure und 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin ist auf Grund der basischen Funktion des Morpholinrestes und der Polyfunktionalität der Mycophenolsäure ein anspruchsvolles Verfahren.

- 25 Bekannte Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil laufen beispielsweise über ein mittels Thionylchlorid hergestelltes Säurechlorid der Mycophenolsäure oder über eine Aktivierung mit Carbodiimid. Diese beiden Methoden werden für wenig oder gar nicht geeignet erachtet, um Mycophenolsäure Mofetil in pharmazeutisch annehmbarer Reinheit herzustellen, vor allem aufgrund auftretender Verunreinigungen, d.h. während des Verfahrens entstehender Nebenprodukte. Diese Nebenprodukte sind vor allem Dimere, beispielsweise der
- 30 Formel II:

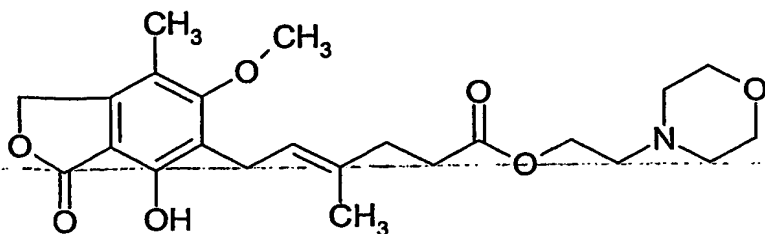


II

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die dimeren Nebenprodukte, im Folgenden als „Dimere“ bezeichnet, beispielsweise der Formel II, mittels erfindungsgemäßer Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin spezifisch aus Lösungen oder Suspensionen, welche Mycophenolsäure Mofetil und die oben erwähnten dimeren Nebenprodukte enthalten, entfernt werden können, sodass Mycophenolsäure Mofetil in der Folge in guter Ausbeute und mit hoher Reinheit, d.h. praktisch frei von Dimeren, daraus isoliert werden kann.

- 10 Dieses neue Verfahren, wie es in der vorliegenden Erfindung beschrieben ist, erhält dadurch für eine wirtschaftliche Nutzung erhebliche Attraktivität.

Ein erster Aspekt der Erfindung umfasst daher ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil der Formel I



I

15 von dessen Nebenprodukten, im besonderen dessen dimeren Nebenprodukten, indem man eine Lösung oder Suspension, die Mycophenolsäure Mofetil der Formel I und dessen

3 500 011 1/BOX 7741

C O P Y R I G H T

Nebenprodukte, im besonderen dessen dimere Nebenprodukte, enthält, mit einem primären oder sekundären Amin behandelt.

5 Die Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin erfolgt hierbei in der Weise, dass die Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil und dessen Nebenprodukten mit dem Amin unter kontrollierten Bedingungen in Kontakt gebracht wird.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung vom Mycophenolsäure Mofetil, das folgende Reaktionsschritte umfasst:

- 10 a) die Aktivierung von Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates in einem inerten Lösungsmittel nach bekannten Methoden,
- b) die Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- 15 c) die Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
- d) die Isolierung der freien Base von Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden.

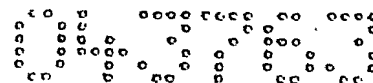
Ein anderer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, das Nebenprodukte enthält, das folgende Verfahrensschritte umfasst:

- 20 a) Zubereitung einer Lösung oder Suspension des Mycophenolsäure Mofetil als freie Base in einem inerten Lösungsmittel,
- b) Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
- c) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil.

25 Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann man Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit sehr hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit erhalten, deren Gehalt an Dimeren an oder unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze liegt, d.h. mit einem Dimeren-Gehalt von 0,15 bis 0,03 % (Flächenprozent HPLC), oder darunter.

30 Das durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte Dimeren-arme, bzw. -freie Mycophenolsäure Mofetil, beispielsweise dessen freie Base, kann verwendet werden zur Herstellung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen des Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden.

35 Unter einem „inerten Lösungsmittel“ wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben, versteht man ein unter den hier beschriebenen Reaktionsbedingungen gegenüber den Reaktionspartnern inertes Lösungsmittel, insbesondere ein mit Wasser nicht oder nur sehr schwer mischbares



Lösungsmittel wie Essigsäure (C₁-C₄) alkylester, beispielsweise Essigsäureethylester, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens. Als Cosolventien eignen sich Amide wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid oder cyclische Amide wie beispielsweise N-Methylpyrrolidon oder cyclische Harnstoffe wie beispielsweise 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMEU) oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU).

Besonders bevorzugte Kombinationen sind Gemische von Essigsäureethylester und N,N-Dimethylformamid, und von Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid.

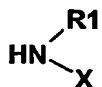
- 10 Unter „pharmazeutisch annehmbaren Salzen“ des Mycophenolsäure Mofetil wie hier beschrieben, versteht man beispielsweise das Hydrochlorid.

- 15 Unter „dimeren Nebenprodukten“, oder „Dimeren“, wie hier beschrieben, versteht man dimere Verbindungen, die während der Veresterungsreaktion des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin zu Mycophenolsäure Mofetil gebildet werden. Neben den Dimeren können auch noch andere Nebenprodukte gebildet werden, wie beispielsweise tri- oder polymere Nebenprodukte.

- 20 Unter „reaktivem Derivat der Mycophenolsäure“ wie hier beschrieben, versteht man beispielsweise ein Säurehalogenid, bevorzugt ein Säurechlorid.

Der Nachweis des Dimeren-Gehalts des Mycophenolsäure Mofetil erfolgt mittels bekannten HPLC - Methoden; die Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei 0,03% (Flächenprozent HPLC), d.h. Dimeren-Gehalte von < 0,03% gelten als nicht mehr nachweisbar.

25 Als primäres oder sekundäres Amin eignen sich in gängigen organischen Lösungsmitteln lösliche Amine der Formel



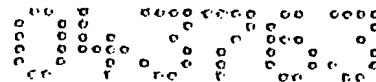
- 30 - wobei R₁ Wasserstoff oder Y darstellen kann, und
- wobei X und Y gleich oder verschieden sein können, und X oder Y jeweils

a) Wasserstoff darstellen kann, oder

b) eine gegebenenfalls substituierte C₁ – C₁₂ Alkylgruppe darstellen kann, welche gegebenenfalls durch ein Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Alkylengruppe unterbrochen ist, oder

35 c) eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe darstellen kann, oder

d) einen gegebenenfalls basischen aromatischen Heterocyclus darstellen kann, oder



- e) einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring darstellen kann, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, oder
- wobei X mit R1 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden kann, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann.

Geeignete Substituenten sind Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen, oder Arylgruppen, die gegebenenfalls Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen enthalten, oder Aminogruppen, Monoalkyl- oder Monoaryl-Amine, Dialkyl- oder Diaryl-Amine, eine Trialkylammonium- oder Triarylammonium-Gruppe, ein cyclisches Amin oder ein basischer Heterocyclus.

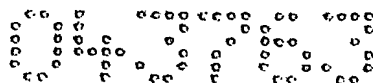
Geeignete Amine sind C₂ – C₆ Monoalkylamine, wie beispielsweise n-Butylamin, und Di- oder Polyamine wie beispielsweise Ethylendiamin, Diaminobutan, Diaminopentan, Diaminohexan, Diaminocyclohexane, oder Dimethylaminopropylamin, beispielsweise 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin, welche nach der Reaktion mit den Dimeren ein aus organischen Lösungsmitteln leicht extrahierbares Amid-Derivat der Mycophenolsäure erzeugen.

Unter „gängigen organischen Lösungsmittel“ wie hier beschrieben, versteht man Ketone, wie beispielsweise Aceton oder Methylisobutylketon, C₁ – C₄ Alkohole, Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril, oder die oben definierten inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart der oben erwähnten Cosolventien, oder deren Gemische.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil durch Behandlung mit dem Amin ist besonders geeignet für die Gewinnung von Mycophenolsäure Mofetil aus Reaktionsgemischen, wie sie bei der Veresterung eines reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin anfallen.

Das Verfahren zur Reinigung des Mycophenolsäure Mofetil durch Behandlung mit dem primären oder sekundären Amin wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

Zunächst erfolgt die Aktivierung der Mycophenolsäure, beispielsweise nach der Vilsmeier-Technologie (nach Vilsmeier A., Chem.-Ztg. 75, 133-135, 1951; CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995), beispielsweise mit einem isolierten Vilsmeier Reagens, beispielsweise N,N-Dimethyl(chlormethylen)iminiumchlorid, oder



mit *in situ* Aktivierung, beispielsweise mit einem organischen Amid wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid in Kombination mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise Oxalylchlorid.

- 5 Die Menge an Aktivierungsreagens kann ökonomisch gering gehalten werden. So werden beispielsweise 1 bis 1,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an Vilsmeier Reagens oder an *in situ* hergestelltem Vilsmeier Reagens eingesetzt. Bevorzugt ist die *in situ* Herstellung von Vilsmeier Reagens in der Kombination N,N-Dimethylformamid und Oxalylchlorid, wobei das Verhältnis von N,N-Dimethylformamid zu Oxalylchlorid 10 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2, beträgt.

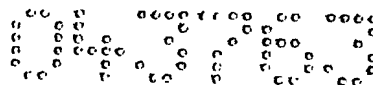
Geeignete Lösungsmittel für die Aktivierung der Mycophenolsäure sind die oben beschriebenen inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens wie oben angeführt.

- 15 Die Aktivierung der Mycophenolsäure kann bei Temperaturen von -20°C bis Raumtemperatur, beispielsweise von -20°C bis $+25^{\circ}\text{C}$, beispielsweise von -10°C bis $+10^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise um 0°C , durchgeführt werden.

- Alternativ kann die Aktivierung der Mycophenolsäure auch erfolgen durch gängige
20 Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Thionylchlorid, oder halogenierte Phosphorverbindungen, wie beispielsweise Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, oder 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin oder 5-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin.

- 5 Die anschließende Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure, beispielsweise des Säurechlorids, mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin wird beispielsweise in der Art durchgeführt, dass der Alkohol 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen, beispielsweise über ca. 2 bis ca. 180 Minuten, vorzugsweise über ca. 10 bis ca. 60 Minuten, zur Lösung des Säurechlorids zugegeben wird, so dass der Überschuss an freiem Alkohol relativ
30 gering gehalten wird.

Dabei senkt die durch die Acylierungsreaktion freiwerdende Salzsäure die Basizität des Reaktionsgemisches, so dass unter den dadurch entstehenden sauren Reaktionsbedingungen die Nebenproduktebildung stark unterdrückt wird. Die Reaktion läuft weitgehend quantitativ mit geringen Überschüssen an 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin ab.



Für die hier beschriebene Veresterungsreaktion werden beispielsweise 0,8 bis 2,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin zugegeben.

- 5 Nach einer bevorzugten Variante wird die Veresterungsreaktion bei tieferen Temperaturen gestartet und bei höheren Temperaturen zur Vervollständigung der Reaktion durchgeführt.

10 In einer weiteren bevorzugten Variante wird 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, beispielsweise von 10°C bis 30°C, bevorzugt bei Temperaturen um 20°C, zugegeben, und die Reaktion bei Temperaturen von 40°C bis 120°C, vorzugsweise bei 40°C bis 60°C, zu Ende geführt.

Die Reaktionszeiten für die Veresterungsreaktion liegen beispielsweise bei ca. 3 bis ca. 20 Stunden, bevorzugt bei ca. 5 bis ca. 15 Stunden.

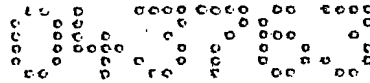
15 Nach beendeter Veresterungsreaktion wird das Reaktionsgemisch neutralisiert, saure Anteile wie beispielsweise restliche Mycophenolsäure, und basische Anteile, beispielsweise überschüssiges 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin, werden aus dem Reaktionsgemisch durch Extraktion entfernt, beispielsweise durch Behandlung des Reaktionsgemisches mit Wasser oder
20 mit verdünnter wässriger Base, beispielsweise mit verdünnter Natronlauge, Alkalicarbonat- oder Alkalihydrogencarbonat-Lösung, sodass der pH-Wert des Reaktionsgemisches dann im Bereich von 6 bis 10, beispielsweise von 7 bis 10, bevorzugt von 7 bis 9,5 liegt.

25 Anschließend wird die Behandlung des Reaktionsgemisches mit dem primären oder sekundären Amin wie folgt durchgeführt:

Das Amin wird dem Reaktionsgemisch zugegeben, entweder als Flüssigkeit, oder als Lösung in einem der inerten Lösungsmittel wie oben beschrieben.

30 Das Amin reagiert nun mit den im Reaktionsgemisch vorhandenen Dimeren unter der Bildung von Amiden der Mycophenolsäure, die bei der anschließenden Isolierung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil abgetrennt werden.

35 Ohne sich auf einen definierten Mechanismus festzulegen, nehmen die vorliegenden Anmelder an, dass das Amin hierbei selektiv den phenolischen Ester der dimeren Nebenprodukte spaltet, wodurch ein Abbau dieser Dimere erfolgt.



In ähnlicher Weise können auch gegebenenfalls vorhandene tri- oder polymere Nebenprodukte durch das Amin gespalten und abgebaut werden.

Die Menge an verwendetem Amin ist unkritisch. Üblicherweise werden für das oben
5 beschriebene Verfahren 0,05 bis 0,6 Moläquivalente, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Moläquivalente, bezogen auf eingesetzte Mycophenolsäure, eingesetzt.

Die Temperatur während der Behandlung des Reaktionsgemisches mit dem Amin hängt vom verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ab, und liegt üblicherweise in einem
10 Bereich von -20°C bis + 50°C, beispielsweise bei 0°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, beispielsweise 15 bis 25°C.

Die Zeit der Behandlung des Reaktionsgemisches mit dem primären oder sekundären Amin beträgt beispielsweise wenige Minuten bis einige Stunden, und ist von der eingesetzten Menge
15 an Amin abhängig.

Der während der Behandlung herrschende Druck ist unkritisch, d.h. er kann dem atmosphärischen Druck entsprechen, aber auch darunter oder darüber liegen.

20 Nach beendeter Reaktion des Amins mit den Dimeren wird das überschüssige Amin nach bekannten Methoden sauer wegextrahiert, beispielsweise mittels wässriger Salzsäure. Anschließend wird das Reaktionsgemisch neutralisiert, d.h. beispielsweise mit einer Base, beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, auf einen pH-Wert von 5 – 9, vorzugsweise 6 – 8 gebracht, und
25 nachfolgend wird Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden isoliert, beispielsweise aus Essigsäureethylester.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens erfolgt die Isolierung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base aus einem Reaktionsgemisch, wie es vorzugsweise
30 durch Verwendung eines der oben beschriebenen halogenierten Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Dichlormethan, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, erzeugt wird, wobei nach beendeter Veresterungsreaktion das Reaktionsgemisch wie beschrieben neutralisiert wird. Anschließend behandelt man das Reaktionsgemisch mit dem Amin und führt die saure
Extraktion und erneute Neutralisation wie oben beschrieben durch. Nachfolgend entfernt man
35 den größten Teil des halogenierten Kohlenwasserstoffs, vorzugsweise des Dichlormethan, durch Abdampfen und isoliert anschließend Mycophenolsäure Mofetil als freie Base aus Essigsäureethylester nach bekannten Methoden.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens neutralisiert man das Reaktionsgemisch, wie es vorzugsweise durch Verwendung eines der oben beschriebenen halogenierten Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Dichlormethan, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, erzeugt wird, nach beendeter Veresterungsreaktion wie oben beschrieben.

5 Anschließend wird der halogenierte Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlormethan, abgedampft, dem resultierenden Rückstand Essigsäureethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch mit dem Amin behandelt, sauer extrahiert und erneut neutralisiert wie oben beschrieben. Nachfolgend wird Mycophenolsäure Mofetil als freie Base aus Essigsäureethylester nach bekannten Methoden isoliert.

10 Ein anderer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, das Nebenprodukte enthält, das wie folgt durchgeführt werden kann:

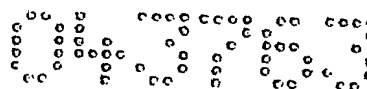
15 Mycophenolsäure Mofetil, das beispielsweise dimere Nebenprodukte enthält, beispielsweise Mycophenolsäure Mofetil als freie Base, wird in einem mit Wasser nicht mischbaren oder schwer mischbaren Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Essigsäure C₁-C₄ alkylester, oder beispielsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie beispielsweise Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens, beispielsweise einem organischen Amid oder einem Alkohol, gelöst oder suspendiert.

20 Anschließend behandelt man die dabei entstandene Lösung oder Suspension mit dem entsprechenden Amin wie oben beschrieben, wobei man üblicherweise 0,05 bis 0,6 Moläquivalente, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Moläquivalente, bezogen auf eingesetztes Mycophenolsäure Mofetil, eingesetzt.

25 Danach wird Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden isoliert, beispielsweise aus Essigsäureethylester oder einem Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol oder einem Keton wie beispielsweise Aceton oder einer Kombination der genannten Lösungsmittel kristallisiert, gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösungsmittels.

30 Das bevorzugte organische Lösungsmittel ist Essigsäureethylester.

Alternativ löst oder suspendiert man Mycophenolsäure Mofetil, beispielsweise als freie Base, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, oder einem Alkohol wie beispielsweise Methanol, führt die Behandlung der entstandenen Lösung oder Suspension mit dem entsprechenden Amin durch, und extrahiert anschließend Mycophenolsäure Mofetil in ein mit Wasser nicht oder nur schwer mischbares Lösungsmittel und isoliert Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden.



Das durch die hier beschriebene Behandlung mit dem Amin erzielte Mycophenolsäure Mofetil als freie Base hat einen Gehalt an Dimeren von maximal 0,15% (Flächenprozent HPLC), beispielsweise von 0,15 bis 0,03 % (Flächenprozent HPLC), oder darunter, beispielsweise 0,1% oder darunter, beispielsweise 0,08% oder darunter, beispielsweise 0,05% oder darunter.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil ist wirtschaftlich attraktiv für eine Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base oder als dessen pharmazeutisch annehmbare Salze, wie beispielsweise das Hydrochlorid, in pharmazeutisch hochwertiger Reinheit.

Weiters ist die hier beschriebene Behandlung mit dem Amin für die industrielle Anwendung interessant, da sie hohe Ausbeuten bei relativ kurzen Reaktionszeiten ermöglicht.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang einzuschränken. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind nicht korrigiert.

Beispiel 1:

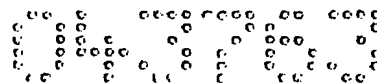
Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil mittels Behandlung mit n-Butylamin

13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,6 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf ca. 0° gekühlt, und zur dünnen Suspension wird eine Lösung aus 3,85 ml Oxalylchlorid in 14 ml Dichlormethan über einen Tropftrichter innerhalb ca. 35 Minuten zugetropft, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe weitere ca. 120 Minuten bei ca. 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf ca. 20° gebracht. Innerhalb ca. 25 Minuten wird eine Lösung von 6,25 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml Dichlormethan zugetropft.

Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung anschließend ca. 12 Stunden rückflußgekocht. Danach wird die Lösung auf 20° gekühlt, mit 127 ml

Wasser versetzt. Man rührt die zweiphasige Lösung für ca. 30 Minuten bei 15° bis 20° und stellt dann den pH-Wert mit ca. 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung auf ca. 8,0. Man trennt

die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan nach. Man versetzt die vereinigten organischen Phasen mit 75 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, rührt das Gemisch für ca. 20 Minuten und trennt die Phasen. Man gibt 1,75 ml n-Butylamin zu und rührt die Lösung ca. 4 Stunden. Man extrahiert dann die Dichlormethanphase mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 10 ml 2 N HCl, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit 50 ml Wasser und 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und anschließend mit 50 ml Wasser.



Die Lösung wird mit 1,5 g Aktivkohle versetzt, das Gemisch 10 Minuten gerührt und die Aktivkohle über eine Nutsche abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit 10 ml Dichlormethan nachgewaschen und mit dem Filtrat vermischt.

Das Lösungsmittel wird am Rotavapor im Vakuum abgedampft und der feste Rückstand wird bei 50° mit 65 ml Essigsäureethylester in Lösung gebracht. Man kühlt die Lösung auf ca. 20° ab, gibt Impfkristalle der Titelverbindung zu und rührt die Suspension erst eine Stunde bei ca. 20°, dann eine Stunde unter Eiskühlung und weitere zwei Stunden bei ca. -20°. Man lässt die Suspension dann über Nacht bei ca. -20° stehen, isoliert dann das Produkt über eine Nutsche, wäscht es mit 10 ml -20° kaltem Essigsäureethylester nach und trocknet es bei

Raumtemperatur über Nacht im Vakuum.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 15,84 g

Gehalt an Dimeren: nicht nachweisbar, d.h. < 0,03 % (Flächenprozent HPLC)

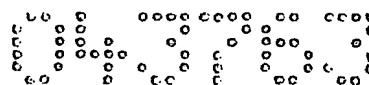
Beispiel 2:

Referenzbeispiel: Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil ohne Behandlung mit einem Amin

13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,6 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf ca. 0° gekühlt, und zur dünnen Suspension wird eine Lösung aus 3,85 ml Oxalylchlorid in 14 ml Dichlormethan über einen Tropftrichter innerhalb ca. 35 Minuten zugetropft, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe weitere ca. 120 Minuten bei ca. 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf ca. 20° gebracht. Innerhalb ca. 25 Minuten wird eine Lösung von 6,25 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml Dichlormethan zugetropft.

Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung anschließend ca. 12 Stunden rückflußgekocht. Danach wird die Lösung auf 20° gekühlt, mit 127 ml Wasser versetzt. Man rührt die zweiphasige Lösung für ca. 30 Minuten bei 15° bis 20° und stellt dann den pH-Wert mit ca. 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung auf ca. 8,0. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan nach. Man versetzt die vereinigten organischen Phasen mit 75 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, rührt das Gemisch für ca. 20 Minuten und trennt die Phasen. Man wäscht die Dichlormethanphase zweimal mit je 75 ml Wasser und gibt anschließend 1,5 g Aktivkohle zu. Man rührt das Gemisch für ca. 10 Minuten, filtriert die Kohle ab und wäscht die Aktivkohle mit 15 ml Dichlormethan nach.

Die vereinigten Dichlormethanphasen werden am Rotavapor im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 65 ml Essigsäureethylester bei ca. 50° gelöst und anschließend auf ca. 20° gekühlt. Man gibt Impfkristalle der Titelverbindung zu, rührt die Suspension erst ca. 1 Stunde



bei Raumtemperatur, dann ca. 1 Stunde unter Eiskühlung gefolgt von 2 Stunden bei ca. -20°. Man lässt dann die Suspension über Nacht bei ca. -20° stehen und isoliert das Produkt über eine Nutsche. Das Produkt wird mit 10 ml -20° kaltem Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

- 5 Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 15,99 g
Gehalt an Dimeren : 0,17 % (Flächenprozent HPLC)

Beispiel 3:

10 Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil mittels Behandlung mit 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin

13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,5 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Der dünnen Suspension gibt man bei 0° eine Lösung von 3,92 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan über einen Tropftrichter

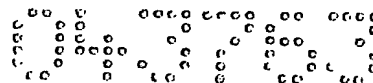
- 15 innerhalb ca. 15 Minuten zu.

Man spült den Tropftrichter mit 10 ml Dichlormethan nach und rührt die Lösung zwei Stunden bei 0°. Man erwärmt dann den Ansatz auf ca. 20° und tropft innerhalb von ca. 25 Minuten eine Lösung von 6,24 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml Dichlormethan zu, spült den Tropftrichter mit 10 ml Dichlormethan nach, und kocht anschließend die Lösung ca.

- 20 12 Stunden unter Rückfluss weiter. Man kühlt dann das Reaktionsgemisch auf ca. 20°, gibt 127 ml Wasser zu und rührt das Zweiphasengemisch ca. 30 Minuten lang. Man gibt dann weitere 100 ml Wasser zu und stellt den pH-Wert des Gemisches mit 1 N NaOH auf 9,2. Man rührt das Zweiphasengemisch 30 Minuten, wobei der pH Wert mit 1 N NaOH zwischen 9 und 9,2 gehalten wird. Man trennt die Phasen, wäscht die Wasserphase mit 50 ml Dichlormethan nach, vereinigt die organischen Phasen und extrahiert sie mit 75 ml Wasser, wobei der pH-Wert wiederum mit 1 N NaOH auf 9 bis 9,2 gestellt wird. Man destilliert dann am Rotavapor unter Vakuum Dichlormethan weitgehendst ab und löst den Rückstand in 250 ml

- 25 Essigsäureethylester auf. Man gibt dann 1,06 ml 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin zu und rührt die Lösung bei Raumtemperatur für ca. 2,5 Stunden. Man gibt dann ein Gemisch aus 30 50 ml Wasser und 8,52 ml 2 N HCl zu, rührt das Gemisch 10 Minuten lang und trennt die Phasen. Die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Wasser nachextrahiert. Man trennt die Phasen, gibt ein Gemisch aus 25 ml Wasser und 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung zu, rührt ca. 10 Minuten, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase mit 50 ml Wasser nach. Die organische Lösung wird dann am Rotavapor unter Vakuum auf ca. 76 g

- 35 eingedampft. Man impft mit Mycophenolsäure Mofetil als freie Base an, rührt die entstehende Suspension erst ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur, dann weitere 30 Minuten unter Eiskühlung gefolgt von 1 Stunde bei ca. -20°, und lässt dann die Suspension über Nacht bei



ca. -20° im Kühlschrank stehen.

Man isoliert dann das Produkt über eine Nutsche, wäscht es in 2 Portionen mit 10 ml -20° kaltem Essigsäureethylester nach und trocknet es ca. 6 Stunden bei Raumtemperatur im Vakuum.

- 5 Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 16,05 g
Gehalt an Dimeren: nicht nachweisbar, d.h. < 0,03 % (Flächenprozent HPLC)

Beispiel 4:

Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mittels Behandlung mit 3-N,N-

10 Dimethylamino-1-propylamin

1,4 g in Beispiel 2 erhaltenes Mycophenolsäure Mofetil mit einem Gehalt an Dimeren von 0,17% (Flächenprozent HPLC) werden in 28 ml Essigsäureethylester gelöst. Man gibt der Lösung 80 µl 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin zu und rührt die Lösung bei

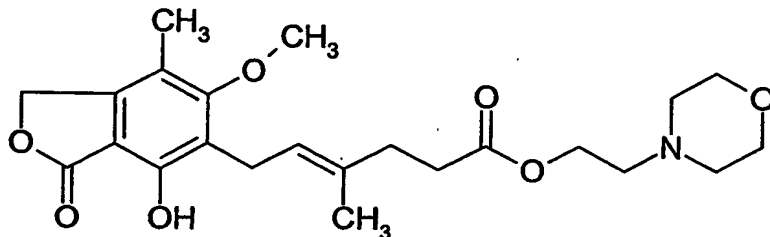
- 15 Raumtemperatur ca. 2,5 Stunden. Man gibt dann ein Gemisch aus 5,6 ml Wasser und 0,65 ml 2 N HCl zu, rührt das Gemisch für ca. 10 Minuten und trennt dann die Phasen. Die Essigsäureethylesterphase wird dann zweimal mit je 5,6 ml Wasser, dann mit einem Gemisch aus 2,8 ml Wasser und 2,8 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und anschließend mit 5,6 ml Wasser extrahiert. Die Essigsäureethylesterphase wird anschließend am Rotavapor auf ca. 7 g
- 20 eingeengt. Der Eindampfrückstand wird auf Raumtemperatur abgekühlt, bei dieser Temperatur ca. 30 Minuten gerührt. Die Suspension wird ca. eine weitere Stunde unter Eiskühlung gerührt und anschließend über Nacht bei ca. -20° gelagert. Das Produkt wird dann über eine Nutsche isoliert, mit 1,5 ml -20° kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum für ca. 6 Stunden getrocknet.
- 25 Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 1,08 g
Gehalt an Dimeren: nicht nachweisbar, d.h. < 0,03 % (Flächenprozent HPLC)

30

35

Patentansprüche:

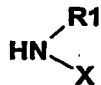
1. Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester) der Formel I



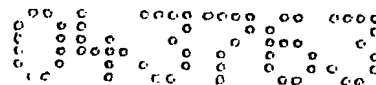
I

von dessen Nebenprodukten, indem man eine Lösung oder Suspension des Mycophenolsäure Mofetil mit einem primären oder sekundären Amin behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nebenprodukte Dimere enthalten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit dem primären oder sekundären Amin dadurch erfolgt, dass die Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil mit dem Amin in Kontakt gebracht wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre oder sekundäre Amin folgende Formel besitzt:

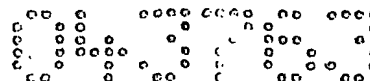


- wobei R₁ Wasserstoff oder Y darstellt, und
- wobei X und Y gleich oder verschieden sein können, und X oder Y jeweils
 - a) Wasserstoff darstellt, oder
 - b) eine gegebenenfalls substituierte C₁–C₁₂ Alkylgruppe darstellt, welche gegebenenfalls durch ein Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Alkylengruppe unterbrochen ist, oder
 - c) eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe darstellt, oder
 - d) einen gegebenenfalls basischen aromatischen Heterocyclus darstellt, oder
 - e) einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring darstellt, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, oder



- wobei X mit R1 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring bildet, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann.

- 5 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Substituenten Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen, oder Arylgruppen, die gegebenenfalls Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen enthalten, oder Aminogruppen, Monoalkyl- oder Monoaryl-Amine, Dialkyl- oder Diaryl-Amine, eine Trialkylammonium- oder Triarylammmonium-Gruppe, ein cyclisches Amin oder ein basischer Heterocyclus sind.
- 10 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Substituenten aus der Gruppe n-Butylamin, Ethylendiamin, Diaminobutan, Diaminopentan, Diaminohexan, Diaminocyclohexane, oder Dimethylaminopropylamin, beispielsweise 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin, stammen.
- 15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre oder sekundäre Amin in einem organischen Lösungsmittel löslich ist.
- 20 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel ein Keton, wie beispielsweise Aceton oder Methylisobutylketon, oder einen C₁ – C₄ Alkohol, oder ein Nitril, wie beispielsweise Acetonitril, oder ein inertes Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens, oder deren Gemische, umfasst.
- 25 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel ein Essigsäure (C₁-C₄) alkylester oder ein halogenierter Kohlenwasserstoff ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens.
- 30 10. Verfahren nach Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel Essigsäureethylester oder Dichlormethan ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens.
- 35 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Cosolvens ein organisches Amid ist.



12. Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Reaktionsschritte umfasst:

- a) Aktivierung von Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates in einem inerten Lösungsmittel,
- b) Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- c) Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
- d) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das reaktive Derivat der Mycophenolsäure ein Säurehalogenid ist.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Säurehalogenid ein Säurechlorid ist.

15. Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, das Nebenprodukte enthält, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Reaktionsschritte umfasst:

- a) Zubereitung einer Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base in einem inerten Lösungsmittel,
- b) Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
- c) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Nebenprodukte Dimere enthalten.

17. Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit einem Dimeren-Gehalt von maximal 0,15 % (Flächenprozent HPLC).

18. Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit einem Dimeren-Gehalt von 0,15 bis 0,03 % (Flächenprozent HPLC).

5

15

Home Depot